



11C-mærkede lægemiddelstoffer til scanning af hjernen

Christensen, Jesper; Begtrup, Mikael

Published in:
Lægemiddelforskning

Publication date:
2009

Document version
Også kaldet Forlagets PDF

Citation for published version (APA): Christensen, J., & Begtrup, M. (2009). ¹¹C-mærkede lægemiddelstoffer til scanning af hjernen. *Lægemiddelforskning*, 46-48.

^{11}C -mærkede lægemiddelstoffer til scanning af hjernen

I moderne syntese af lægemiddelstoffer benyttes mange forskellige kemiske reaktioner med en bred anvendelse af stoffer fra det periodiske system. Til fremstilling af stoffer til billeddannelsesteknikker, som fx PET-scanning, anvendes radioaktive grundstoffer. Med PET-scanning kan man få 3-dimensionelle billeder, der viser, hvordan radioaktivt mærkede stoffer fordeler sig, efter de er kommet ind i kroppen. Binder sporstoffet til en bestemt receptor, afsløres dennes position. Det gør det muligt med PET-scanning at teste, om nye potentielle lægemiddelstoffer binder sig til netop den receptor, man tilstræber.

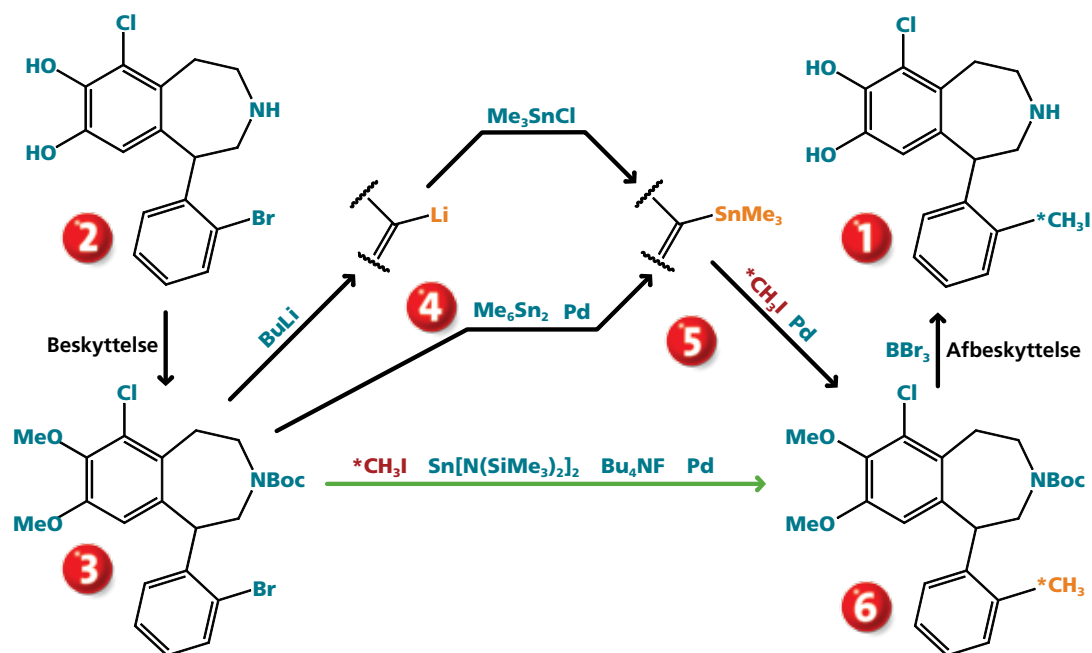
Af Jesper Christensen og Mikael Begtrup

Dopamin-receptorer

Dopamin er et vigtigt signalstof i hjernen, der binder til dopamin-receptorerne. Disse receptorer spiller en stor rolle i sygdomme såsom Alzheimers, Huntington, Parkinsons, skizofreni og depressioner. Der findes to grupper af dopamin-receptorer: D_1 og D_2 . D_1 -receptorer påvirker appetit og indlæring og spiller en rolle ved en række sygdomme i nervesystemet som fx ADHD (tidligere kaldet DAMP), der ytrer sig ved hyperaktivitet og mangel på koncentration. Inden for lægemiddelforskning tilstræbes at udvikle specifikt virkende lægemiddelstoffer, da disse er karakteriseret ved at have færre bivirkninger end lægemiddelstoffer med mindre specifik virkning. Derfor ønsker man at kortlægge D_1 - og D_2 -receptorerne, for sidenhen specifikt at kunne påvirke disse.

H																	He				
Li	Be															B	C	N	O	F	Ne
Na	Mg															Al	Si	P	S	Cl	Ar
K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr				
Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	I	Xe				
Cs	Ba	La	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi							
Eu	Yb	Sm	Ce																		

En betydelig del af grundstofferne i det periodiske system deltager i de omtalte få syntesetrin. Deltagende grundstoffer er indrammet med blåt.



Asterisk (*) indikerer, at kulstofatomet er radioaktivt mærket

Ved en PET-scanning indgives et markørstof, som binder sig til en bestemt receptortype. Derpå foretages målingen, der viser, hvor markørstoffet opholder sig. Markørstoffets placering afslører dermed, hvor i hjernen den pågældende receptortype befinder sig.

På denne måde er D_2 -receptorernes placering blevet bestemt med stor nøjagtighed. Derimod har det været vanskeligt at fremstille markørstoffer, der kun binder til D_1 -receptorerne og dermed kan give oplysninger om, hvor i hjernen, disse receptorer befinder sig.

Phenylbenzazepiner

Ved målinger på cellekulturer har man fundet, at phenylbenzazepiner, heriblandt methylforbindelsen **1** (se illustrationen ovenfor), binder specifikt til D_1 -receptorer. For at man kan måle, hvor markørstoffet **1** sætter sig i hjernen, må det gøres radioaktivt. Dette kan ske ved at indbygge en methylgruppe ($-\text{CH}_3$) der indeholder den radioaktive kulstofisotop ^{11}C , som fremstilles i en cyclotron. Kemikeren skal arbejde hurtigt ved fremstillingen, da ^{11}C nedbrydes så hurtigt, at halvdelen er væk på bare 20 min. Derfor må indbygningen af CH_3 -gruppen i markørstoffet ske så sent som muligt ved fremstillingen. En anden vanskelighed er at indføre methylgruppen netop på det ønskede C-atom i **1**. Ved traditionelle metoder vil methylgruppen hellere placere sig på O- og N-atomerne i molekylet, og det giver stoffer, der ikke binder sig specifikt til D_1 -receptoren.

Syntesevej I

For at løse dette skisma blev der udtænkt en syntesestrategi, hvor de reaktive O- og N-atomer først beskyttes (**2**→**3**). Derpå indføres methylgruppen på det ønskede C-atom ved en katalyseret kemisk reaktion mellem methyljodid (CH_3I) og

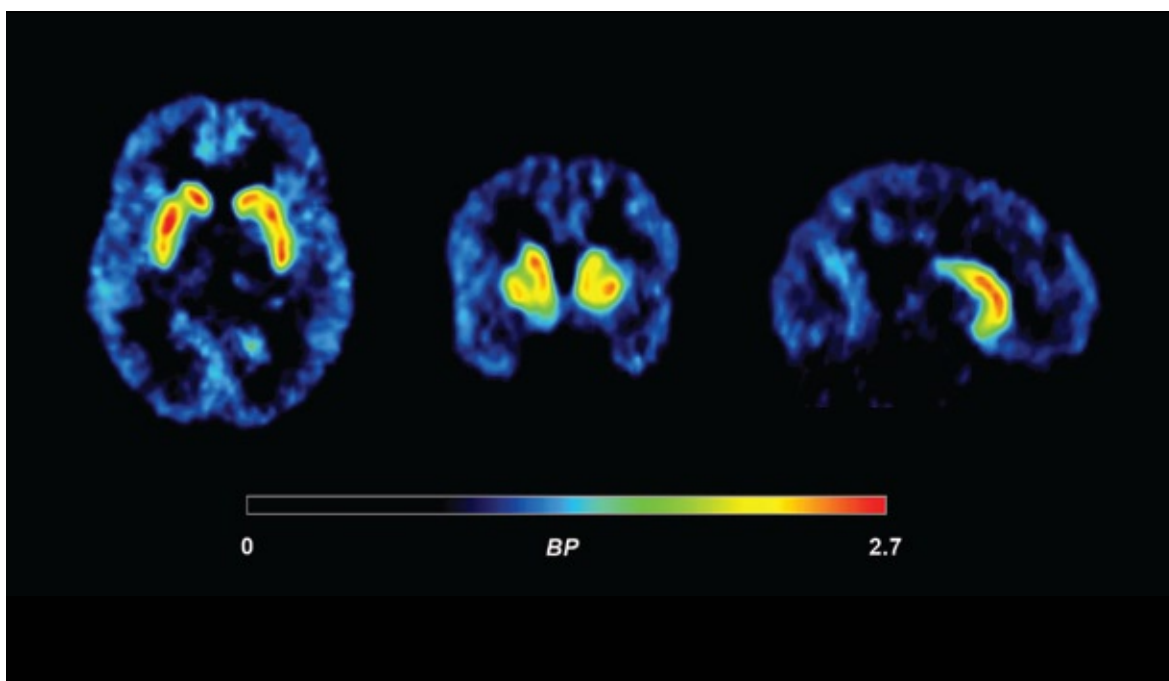
en aromatisk tinforbindelse (**3**→**6**). Tinforbindelser tåler ikke luftfugtighed, derfor må reaktionerne udføres i en nitrogen-atmosfære.

For at sikre at methylgruppen kommer til at sidde i den rigtige position benyttedes **2** som udgangstof, idet dette har et bromatom i den samme position som **1**. Først beskyttes O- og N-atomerne med passende grupper (**2**→**3**); derpå erstattes bromatomet med lithium ved behandling med *tert*-butyllithium (**3**→**4**). *tert*-butyllithium er et højreaktivt reagens, der let bryder i brand, hvis det kommer i kontakt med luften. Herefter erstattes lithium med tin ved at tilsætte en tin-halogenforbindelse (**4**→**5**).

Da udbyttet af reaktion ikke var tilfredsstillende, blev det forsøgt at bytte brom-atomet direkte ud med tin (**3**→**5**). Det kræver det eksotiske grundstof palladium som katalysator.

Palladium (Pd) er syntesechemikerens tryllepulver. Blot et lille drys Pd kan facilitere ellers umulige reaktioner. Pd er et ædelmetal, der minder om platin. Det kan både optage og afgive elektroner og er derfor fortrinligt i arbejdet med at danne kemiske bindinger.

Palladiumkatalysatoren er dyr, men der går næsten intet til spilde, og katalysatoren kan genbruges mange gange. Desværre var udbyttet i dette tilfælde også utilfredsstillende. Tinforbindelsen blev nu koblet sammen med en methylhalogenforbindelse (**5**→**6**). Sammenkoblingen, der også kræver en palladiumkatalysator, gav kun et beskedent udbytte, og der opstod desuden to biprodukter. Der blev derfor forsøgt en alternativ syntesevej – syntesevej II.



PET-scanning, der viser D1-receptorenes placering i hjernen.

To muligheder

Når en kemisk binding skal dannes mellem to udgangsstoffer A og B for at give produktet A-B, kan enten A eller B levere elektronerne, som bindingen består af. I vores tilfælde er det tinforbindelsen, der leverer elektronerne. Ved syntesevej II skal tin og halogen direkte bytte plads, det vil sige, at tinnet skal sidde på methylgruppen, mens halogenatomet skal sidde på den aromatiske ring (**3**→**6**). Det ene udgangsstof ved koblingen bliver hermed bromforbindelsen **3**, mens det andet skal være en methyl-tin-forbindelse.

Syntesevej II

Som tinforbindelse valgtes $(\text{Sn}[\text{N}(\text{SiMe}_3)_2]_2)$, med kælenavnet Lapperts stannylene. Denne kan methyleres kvantitativt (100 %) til methyltinforbindelsen ved reaktion med CH_3I . Reaktionen er momentan og velegnet til udførelse med radioaktivt mærket CH_3I . Ved den efterfølgende sammenkobling pepes tinforbindelsen op med fluoridioner (**3**→**6**). Fluoridionerne gør yderligere gavn ved at fange det brugte tin og give tungtopløselige tinfluorider, hvorved produktet bliver frit for giftige tinforbindelser.

Den alternative syntesevej gav et væsentligt højere udbytte. Derudover er den et syntesetrin kortere og giver ingen biprodukter, så produktet er lettere at rense.

Perspektiver

Metoden må kunne bruges til radioaktiv mærkning af andre stoffer, der blot skal have et bromatom, hvor den radioaktivt mærkede methylgruppe skal sidde. Syntesen er nu klar til afprøvning med radioaktivt mærket CH_3I . Forhåbentligt vil disse PET-studier tilvejebringe den manglende basale viden om D₁-receptorerne, og dermed bane vejen for udvikling af mere specifikke lægemidler rettet mod enten D₁- eller D₂-receptorerne.

PET er en forkortelse for Positron-Emissions-Tomografi.

Radioaktivitet er der tale om, når ustabile atomkerner udsender stråling. Denne stråling kan måles, og herved opnås informationer om, hvor det radioaktivt mærkede atom befinder sig.

Receptorer er proteinmolekyler. For at et stof kan binde sig til receptorstrukturen, skal stoffets struktur være specifik, hvilket vil sige, at stoffet skal være formet præcist som en nøgle til en lås.

¹¹C udtales carbon-11.

Cand.scient. Jesper Christensen er ph.d.-studerende på Novartis, Basel, Schweiz
Ph.d. Mikael Begtrup er professor på Institut for Medicinalkemi